

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 11 January 2001 (11.01.01)	
International application No.: PCT/JP00/04096	Applicant's or agent's file reference: WP0026
International filing date: 22 June 2000 (22.06.00)	Priority date: 01 July 1999 (01.07.99)
Applicant: YAZAKI, Akira et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
12 September 2000 (12.09.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

11T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference WP0026	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/04096	International filing date (day/month/year) 22 June 2000 (22.06.00)	Priority date (day/month/year) 01 July 1999 (01.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 401/14, A61K 31/4709, A61P 31/04		
Applicant WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12 September 2000 (12.09.00)	Date of completion of this report 16 May 2001 (16.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:***

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04096

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 6,7

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 6,7 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of Claims 6 and 7 relates to a method for treatment of the human body by therapy.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 6,7

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO, 97/11068, A1

Commentary:

Document 1 cited in the international search report neither describes or suggests a compound having the specific substituents set forth in Claim 1. Therefore, the inventions set forth in Claims 1-5 appear to be novel and appear to involve an inventive step.

15T

REC'D 01 JUN 2001
WIPO PCT

特 許 協 力 条 約


PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 WP0026	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04096	国際出願日 (日.月.年) 22.06.00	優先日 (日.月.年) 01.07.99
国際特許分類 (IPC) Int.Cl ⁷ C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04		
出願人 (氏名又は名称) 湧永製薬株式会社		

<p>1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。</p> <p>2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。</p> <p><input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で ページである。</p>	
<p>3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎</p> <p>II <input type="checkbox"/> 優先権</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成</p> <p>IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明</p> <p>VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献</p> <p>VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見</p>	

国際予備審査の請求書を受理した日 12.09.00	国際予備審査報告を作成した日 16.05.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印 	4P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不成

1. 次に、次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☐
- 国際出願全体

- ☒ 請求の範囲 6, 7

理由：

- x この国際出願又は請求の範囲 6, 7 は、国際予備審査をすることを要しない
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 6, 7 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 6, 7 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-5

有

請求の範囲

無

進歩性(I S)

請求の範囲

1-5

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性(I A)

請求の範囲

1-5

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO, 97/11068, A1

説明:

国際調査報告で引用された上記文献1には、請求の範囲1に記載された特定の置換基を有する化合物は記載も示唆もされていないから、請求の範囲1-5に記載された発明は新規性・進歩性を有する。

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ARUGA, Mitsuyuki
Kyodo Building
3-6, Nihonbashiningyocho 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 103-0013
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 07 November 2000 (07.11.00)	
Applicant's or agent's file reference WP0026	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/04096	International filing date (day/month/year) 22 June 2000 (22.06.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 July 1999 (01.07.99)
Applicant WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
01 July 1999 (01.07.99)	11/187492	JP	11 Augu 2000 (11.08.00)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Tessadel PAMPLIEGA *Tdp*

Telephone No. (41-22) 338.83.38



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

ARUGA, Mitsuyuki
Kyodo Building
3-6, Nihonbashiningyocho 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 103-0013
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 11 January 2001 (11.01.01)		
Applicant's or agent's file reference WP0026		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/04096	International filing date (day/month/year) 22 June 2000 (22.06.00)	
		Priority date (day/month/year) 01 July 1999 (01.07.99)
Applicant WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AG,AU,DZ,KP,KR,MZ,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,
GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,
NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).
3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
11 January 2001 (11.01.01) under No. WO 01/02390

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38



1

C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04096

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/11068, A1 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO.LTD.), 27 March, 1997 (27.03.97), & CA, 2232728, A & AU, 9670016, A & CN, 1201459, A & EP, 911327, A1 & BR, 9610485, A & EP, 952151, A2 & JP, 11-322715, A & EP, 992501, A2 & JP, 2000-136191, A & US, 5998436, A & AU, 9931227, A	1-5
PA	JP, 11-292873, A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 October, 1999 (26.10.99) (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 August, 2000 (08.08.00)Date of mailing of the international search report
22 August, 2000 (22.08.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04096

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6,7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Inventions as set forth in claims 6 and 7 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

B x II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年1 月11 日 (11.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/02390 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 401/14,
A61K 31/4709, A61P 31/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04096

(22) 国際出願日: 2000 年6 月22 日 (22.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/187492 1999 年7 月1 日 (01.07.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 湧永製薬株式会社 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原4 丁目5 番36 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 矢崎 明 (YAZAKI, Akira) [JP/JP]. 新野良子 (NIINO, Yoshiko) [JP/JP]. 倉本康弘 (KURAMOTO, Yasuhiro) [JP/JP]. 平

尾勇造 (HIRAO, Yuzo) [JP/JP]. 大下嘉弘 (OSHITA, Yoshihiro) [JP/JP]. 林 則博 (HAYASHI, Norihiro) [JP/JP]. 天野浩貴 (AMANO, Hirotaka) [JP/JP]; 〒739-1195 広島県高田郡甲田町下甲立1624 湧永製薬株式会社内 Hiroshima (JP).

(74) 代理人: 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1 丁目3 番6 号 共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: QUINOLINECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: キノリンカルボン酸誘導体又はその塩

(57) Abstract: 1-(6-Amino-3,5-difluoropyridin-2-yl)-8-bromo-7-(3-ethylaminoazetidin-1-yl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid or salts thereof and drugs containing the same. This compound is characterized by, when orally administered, showing a long half-life in blood while sustaining an extremely high antibacterial effect and a low toxicity, and having an extremely high bioavailability. Thus, it is widely usable as preventives and remedies for various infectious diseases in humans and animals.

(57) 要約:

本発明は、1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸又はその塩、及びこれを含有する医薬に関する。この化合物は、極めて抗菌効果が高く低毒性であるという性質を保持しつつ、経口投与での血中半減期が長く、バイオアベイラビリティが極めて高いという特徴を有し、人体及び動物に対する各種感染症の予防及び治療薬等として広く使用することができる。

WO 01/02390 A1



添付公開 類:
— 国際調査報告

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

キノリンカルボン酸誘導体又はその塩

技術分野

本発明は優れた抗菌作用と経口吸収性を有するキノリンカルボン酸誘導体又はその塩及びこれを含む抗菌剤に関する。

背景技術

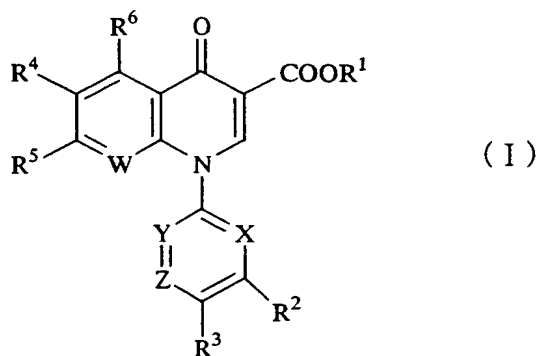
キノリンカルボン酸を基本骨格とする化合物の中には、優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルとを有することから、合成抗菌剤として有用なものが数多く知られている。その中でも、ノルフロキサシン（特開昭53-141286号公報）、エノキサシン（特開昭55-31042号公報）、オフロキサシン（特開昭57-46986号公報）、シプロフロキサシン（特開昭58-74667号公報）、トスフロキサシン（特開昭60-228479号公報）等は感染症治療剤として、臨床に多く利用されている。

しかしながら、これらの化合物は、抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性の点で未だ十分なものでなく、またキノリンカルボン酸系化合物に特有の光毒性や細胞毒性の軽減等、改善すべき課題も多く残されている。更に最近では、これらの薬剤に対する耐性菌の出現も問題となっている。

発明の開示

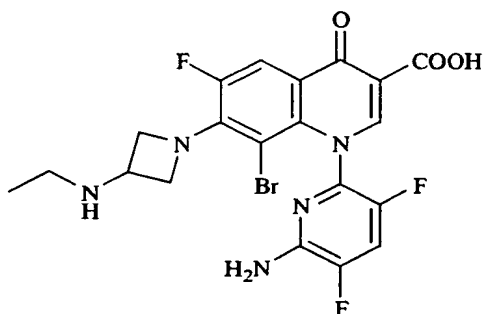
従って、本発明の目的は、临床上適用でき、優れた抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性を有し、副作用の少ない抗菌剤を提供することにある。

斯かる実状において、本発明者らは、临床上優れた薬剤を提供すべく、鋭意研究を行った結果、下記一般式（I）



〔式中、 R^1 は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、 R^2 はヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は置換もしくは無置換のアミノ基を示し、 R^3 は水素原子又はハロゲン原子を示し、 R^4 は水素原子又はハロゲン原子を示し、 R^5 はハロゲン原子又は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示し、 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基又は保護されていてもよいアミノ基を示し、 X 、 Y 及び Z はそれぞれ同一又は異なってもよく、窒素原子、 $-CH=$ 又は $-CR^7=$ （ここで、 R^7 は低級アルキル基、ハロゲン原子又はシアノ基を示す）を示し（但し、 X 、 Y 及び Z のうち少なくとも1つは窒素原子を示す）、 W は窒素原子又は $-CR^8=$ （ここで、 R^8 は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示す）を示す。〕で表されるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩が、優れた抗菌力を有し合成抗菌剤として有用であることを見出し、先に国際出願した（WO 97/11068号公報）。

そして、更に研究を重ねた結果、上記ピリドンカルボン酸誘導体（I）のうち、1位に6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジニル基、7位にエチルアミノアゼチジニル基、8位に臭素原子を有する下記式



で表される 1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - ブロモ - 7 - (3 - エチルアミノアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸又はその塩が、極めて優れた抗菌力と耐性菌を含めた幅広い抗菌スペクトルを有し、キノロン特有の毒性である光毒性を示さず、また、構造類似の公知化合物に比べて、血圧降下作用及び発疹等の皮膚に対する副作用が軽減されるという優れた性質を有すると共に、更に血中半減期が長く、バイオアベイラビリティが極めて高く、各種感染症の予防及び治療薬として極めて有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - ブロモ - 7 - (3 - エチルアミノアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸（以下、「化合物 1」という）又はその塩を提供するものである。

また本発明は、化合物 1 又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また本発明は、化合物 1 又はその塩及び薬学的に許容される坦体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また本発明は、化合物 1 又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

更に本発明は、化合物 1 又はその塩を投与することを特徴とする感染症の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

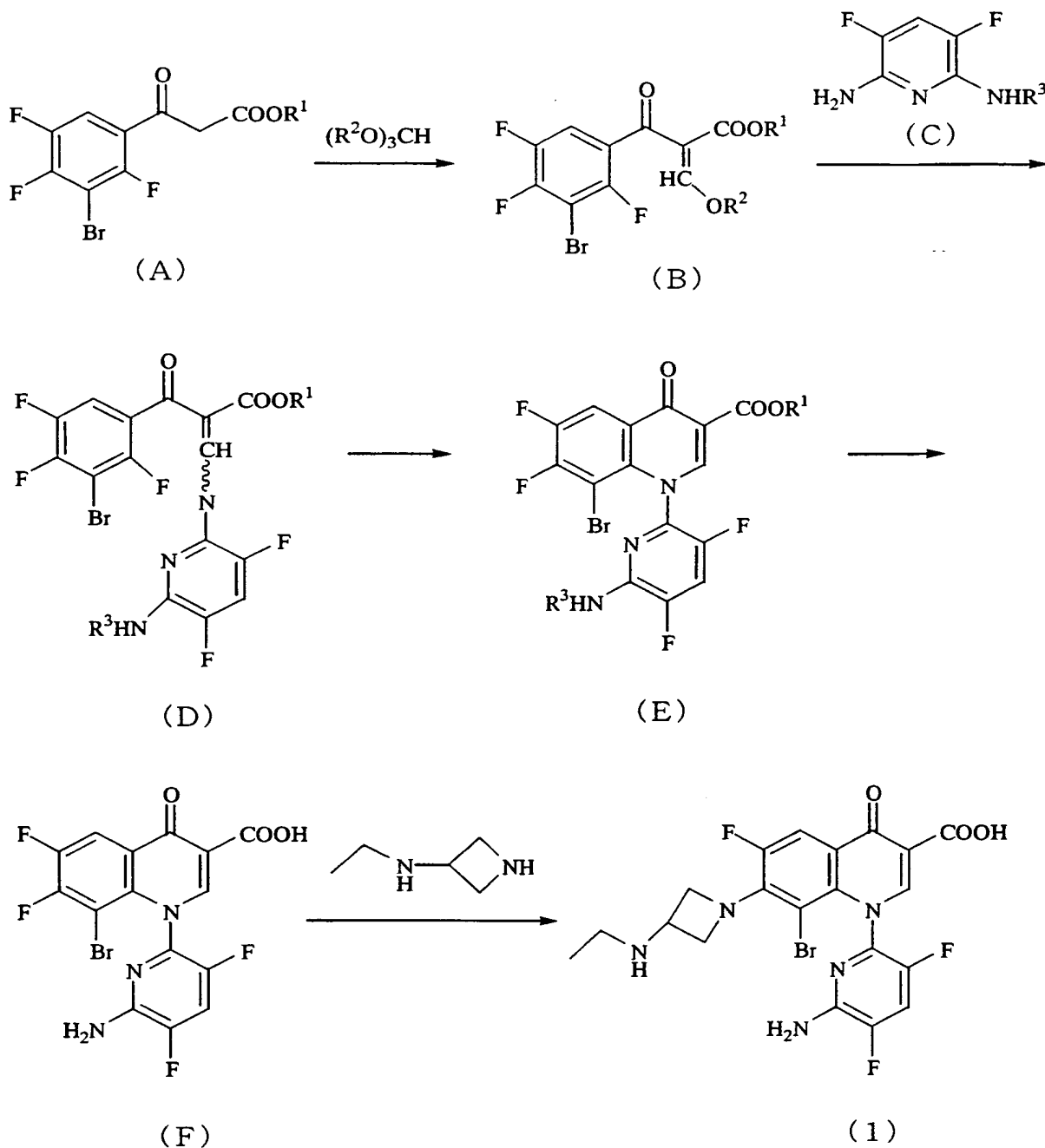
本発明の化合物 1 は、酸付加塩または塩基付加塩の両方を形成することができる。なお、この塩にはホウ素化合物とキレートを形成したものも含まれる。

酸付加塩としては、例えば（イ）塩酸、硫酸、リン酸等の鉱酸との塩、（ロ）ギ酸、酢酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレ

イン酸等の有機カルボン酸との塩、(ハ)メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等のスルホン酸との塩を、また塩基付加塩としては、例えば、(イ')ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、(ロ')カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、(ハ')アンモニウム塩、(ニ')トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジリエチレンジアミン等の含窒素有機塩基との塩を挙げることができる。また、ホウ素化合物としては、フッ化ホウ素等のハロゲン化ホウ素、アセトキシホウ素等の低級アシルオキシホウ素が挙げられる。これらの中では、酸付加塩が好ましく、特にマレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、塩酸塩が好ましい。

本発明の化合物1又はその塩は未溶媒和型のみならず、水和物又は溶媒和物としても存在することができる。従って、本発明の化合物は、その全ての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。

本発明の化合物1又はその塩は任意の方法で製造されるが、その一例を挙げれば次のとおりである。



〔式中、 R^1 、 R^2 は低級アルキル基を示し、 R^3 は水素原子又はアミノ保護基（例えば *t*-ブチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基等）を示す。〕

本発明の化合物 1 は、化合物 (A) にオルトギ酸エチル又はオルトギ酸メチル

等のオルトギ酸エステル類を反応させてアクリル酸エステル誘導体（B）とした後、アミノ化合物（C）を反応させ化合物（D）とし、次いで環化反応に付して化合物（E）とし、これを加水分解するとにより化合物（F）とした後、3-エチルアミノアゼチジンと反応させることにより得ることができる。

化合物（A）とオルトギ酸エステル類との反応は通常0～160℃、好ましくは50～150℃で行われ、反応時間は通常10分～48時間、好ましくは1～10時間である。またオルトギ酸エステルの使用量は、化合物（A）に対して等モル以上、とりわけ約1～10倍モルが好ましい。また、反応補助剤として、無水酢酸等のカルボン酸無水物を加えることが望ましい。反応補助剤の量としては、化合物（A）に対して等モル以上、とりわけ約1～10倍モルが好ましい。

化合物（C）との反応は無溶媒又は適当な溶媒中で行われる。ここで使用される溶媒としては、該反応に影響しないものであればいずれでもよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のようなエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン等のような脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等のような非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール等のようなアルコール類等が挙げられる。本反応は通常0～150℃、好ましくは0～100℃で行われ反応時間は、通常10分～48時間である。化合物（C）の使用量は化合物（A）に対して、等モル以上、好ましくは等モル～2倍モルである。

また別法として、化合物（A）に、N，N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、N，N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール等のアセタール類を反応させた後、化合物（C）を反応させて化合物（D）へ導くこともできる。アセタール類との反応に使用される溶媒としては、本反応に影響しないものならいずれのものをを用いてもよく、例えば、前述したものが挙げられる。本反応は通

常 0～150℃、好ましくは室温～100℃で行われ、反応時間は、10分～48時間、好ましくは1～10時間である。

次に、化合物(D)を環化反応に付して化合物(E)を得る反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下適当な溶媒中で行われる。本反応に使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用でき、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグリム、ジグリム等のようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等のような非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール等のようなアルコール類等が挙げられる。また使用される塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム等のようなアルカリ金属類；水素化ナトリウム、水素化カルシウム、等のような金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のような無機塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド等のようなアルコキシド類、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム等のような金属フッ化物；トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン(DBU)等のような有機塩基類が挙げられる。本反応の温度は通常0～200℃、好ましくは室温～180℃がよく、反応は通常5分～24時間で終了する。塩基性化合物の使用量は化合物(D)に対して等モル以上、好ましくは等モル～2倍モルがよい。

化合物(E)を加水分解して、R¹のカルボキシ保護基及び／又はR³のアミノ保護基を脱離することにより化合物(F)を得ることができる。

加水分解は、通常の加水分解に用いられる反応条件のいずれも適用できるが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性化合物；塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸；あるいは

-トルエンスルホン酸等の有機酸等の存在下、水、メタノール、エタノール、プロパノール等の

ようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のようなケトン類、酢酸等の溶媒又はこれらの混合溶媒中で行われる。本反応は、通常室温～180℃、好ましくは室温～140℃で行われ、反応時間は通常1～24時間である。

更に、化合物(F)を3-エチルアミノアゼチジンと反応させることにより本発明の化合物1が得られる。

本反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール等のようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム等のようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等のような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリル、ピリジン等の反応に影響を与えない溶媒中、必要に応じて脱酸剤、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、トリエチルアミン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン(DBU)等の存在下、室温～160℃において行われる。反応時間は数分～48時間、好ましくは10分～24時間である。3-エチルアミノアゼチジンの使用量は化合物(F)に対して等モル以上、好ましくは等モル～5倍モルとするのがよい。

化合物1は、常法に従い酸付加塩又は塩基付加塩とすることができる。

本反応は、メタノール、エタノール等のようなアルコール類あるいは水等の極性溶媒中、本発明化合物1を塩酸、硫酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸等の有機カルボン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等の有機スルホン酸、或いは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等の塩基性化合物、アンモニア、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチル

モルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェネチルアミン、1-エフェナミン、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン等の含窒素有機塩基の存在下、室温又は適宜加熱することにより行われる。

尚、原料化合物(A)は、例えば以下の文献に記載の方法又はこれに準じた方法で製造することができる。

(1) J. Heterocyclic Chem. 22, 1033 (1985)

(2) Liebigs Ann. Chem. 29 (1987)

(3) J. Med. Chem. 31, 991 (1988)

(4) J. Org. Chem. 35, 930 (1970)

(5) 特開昭62-246541号

(6) 特開昭62-26272号

(7) 特開昭63-145268号

(8) J. Med. Chem. 29, 2363 (1986)

(9) J. Fluorin. Chem. 28, 361 (1985)

(10) 特開昭63-198664号

(11) 特開昭63-264461号

(12) 特開昭63-104974号

また、原料化合物(C)は任意の方法によって製造できる。例えば、WO97/11068号公報及びWO97/38971号公報に記載のような、公知のハロゲン-アミン置換反応に従い、6員環を構成する炭素原子に結合しているハロゲン原子をアミン誘導体で置換することにより製造することができる。

このようにして得られた本発明の化合物は、常法に従って単離、精製することができる。単離、精製条件によって、塩の形、遊離カルボン酸や遊離のアミンの形で得られるが、これらは所望により相互に変換され、目的とする形の本発明の化合物が製造される。

かくして得られた1位に6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジニル基、7位にエチルアミノアゼチジニル基、8位に臭素原子を有する化合物1及びその塩は、試験例1～4に示すように、一般式(I)で表されるピリドンカルボン酸誘導体に関してこれまで考えられていた構造活性相関から予測できない効果、即ち極めて優れた抗菌力とキノロンに特有の毒性である光毒性を示さない等の優れた性質を保持したまま、更に経口投与での血中半減期が長く、投与後から24時間までのAUCから計算したバイオアベイラビリティが78%であるという極めて高い値を示す。また、化合物1及びその塩は、構造類似の公知化合物に比べて、血圧降下作用及び発疹等の皮膚に対する副作用が軽減されるという優れた性質を有する。

本発明の化合物1又はその塩は、抗菌剤として、注射、経直腸、点眼等の非経口投与、固形若しくは液体形態での経口投与等のための製薬上許容し得る担体とともに組成物を処方することができる。

注射のための製剤としては、製薬上許容し得る無菌の水溶液若しくは非水溶液、懸濁液若しくは乳濁液が挙げられ、非水担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としてプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブオイル及び注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチル等が挙げられる。また、斯かる溶液には適宜防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤等の補助剤を含有することができる。これらの注射剤は、例えば細菌保持フィルターによる濾過、使用直前に滅菌剤或いは若干の他の滅菌注射可能な媒質に溶解し得る無菌固形組成物の形態で滅菌剤を混入することにより滅菌することができる。

点眼投与のための製剤には、必要に応じ本発明化合物に加えて、溶解補助剤、保存剤、等張化剤及び増粘剤等を加えることができる。

経口投与のための固形製剤としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤等が挙げられるが、斯かる固形製剤の調整にあたっては、一般に本発明化合物を少なくとも一種の不活性希釈剤、例えばスクロース、乳糖又はデンプンと混和

する。また通常の製剤化において不活性希釈剤以外の追加の物質例えば滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）を用いてもよい。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、更に緩衝剤を用いてもよく、錠剤及び丸剤には腸溶性被膜を施してもよい。

経口投与のための液体製剤としては、通常使用される不活性希釈剤、例えば水を含む製薬上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。また、斯かる不活性希釈剤に加えて湿潤剤、乳化、懸濁剤の他、甘味、調味及び香味剤等の補助剤も配合することができる。

経直腸剤投与のための製剤には、必要に応じ本発明化合物に加えてカカオ脂又は坐剤ワックス等の賦形剤を含有することができる。

本発明化合物の投与量は、化合物の性状、投与経路、所望の処置期間及びその他の要因によって左右されるが、一般に一日当り約0.1～1000mg/kg、特に約0.5～100mg/kgが好ましい。また、所望によりこの一日量を2～4回に分割して投与することもできる。

実施例

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明する。

参考例1

エチル 8-ブロモ-1-[6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル]-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートの合成

1. 32gの3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した3-エトキシ-2-(3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アクリル酸エチルエステルを溶かしたクロロホルム溶液5mLに、2-アミノ-6-(*t*-ブチルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジンをTLCで反応を追跡しながらアミノアクリレート体への変換が終了する

まで加えた。この溶液を減圧下に濃縮し、黄色の固形残渣を得た。これに、
 1. 2 gの無水炭酸カリウムと2 mLのN、N-ジメチルホルムアミドを加えて
 90℃で15分攪拌した。放冷し、30 mLのクロロホルムと300 mLの蒸留
 水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300 mLの蒸留水で2回洗浄した
 後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し放置した。析出物を濾取、エ
 タノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1.41 gの標記化合物を無
 色粉末として得た。

融点：198-203℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ ;

1.38(s, 9H), 1.40(t, J=7Hz, 3H), 4.04(q, J=7Hz, 2H), 4.71(brs, 1H),
 7.20(dd, J=8Hz, 10Hz, 1H), 8.36(dd, J=9Hz, 10Hz, 1H), 8.54(s, 1H)

参考例2

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-
 6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
 の合成

エチル 8-ブロモ-1-[6-(t-ブチルアミノ)-3, 5-ジフルオロ
 ピリジン-2-イル]-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキ
 ノリン-3-カルボキシレート1.38 gを3.5 mLの12%塩酸と3.5 m
 Lの酢酸の混液に加えて、5時間攪拌加熱還流した。5 mLの蒸留水を加えた後
 放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って
 1.10 gの標記化合物を無色粉末として得た。

融点：272-278℃

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ ;

6.80(s, 2H), 7.99(t, J=9Hz, 1H), 8.38(t, J=9Hz, 1H), 8.93(s, 1H)

実施例1

1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-

7- (3-エチルアミノアゼチジン-1-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (化合物1) の合成

3-エチルアミノアゼチジン 700 mg、1- (6-アミノ-3, 5-ジフル
オロピリジン-2-イル) -8-ブロモ-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 1.5 g、N-メチルピロリジン
2.0 g 及びジメチルスルホキシド 4.5 g を混合し、40℃で24時間加熱攪
拌した。放冷後、イソプロピルエーテル 10 mL を加えて攪拌し、上澄みを除
き、同じ操作をもう一度繰り返し、残渣を減圧下濃縮した。エタノール 5 mL を
加えて30分間、70℃で加熱攪拌した。析出した固体をろ取した。1.38 g
の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：195-196℃

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ ;

0.99 (t, J=7Hz, 3H), 2.48 (q, J=7Hz, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.35-4.42 (m, 1H),
4.60-4.69 (m, 2H), 6.74 (brs, 2H), 7.88 (d, J=14Hz, 1H), 7.93 (t, J=9Hz, 1H),
8.69 (s, 1H)

実施例 2

1- (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) -8-ブロモ-
7- (3-エチルアミノアゼチジン-1-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 マレイン酸塩 (化合物2) の合成

1- (6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) -8-ブロモ-
7- (3-エチルアミノアゼチジン-1-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-
1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 1.38 g をエタノール 13 mL に
加えてマレイン酸 400 mg を少しずつ加えた。70℃で5時間加熱還流した。
放冷後、固体をろ取した。固体をエタノールで洗浄した。1.33 g の標記化合
物を得た。

性状：無色粉末

融点：196－199℃

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ;

1.16 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.93 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H),
4.50-4.56 (m, 1H), 4.67-4.74 (m, 1H), 4.74-4.82 (m, 1H), 6.02 (s, 2H),
6.76 (brs, 2H), 7.95 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 8.75 (s, 1H)

試験例

本発明の化合物について、抗菌作用、光毒性試験、体内動態の各試験結果を試験例1～4に示す。比較化合物として、WO 97/11068 公報に記載の下記化合物並びに市販のシプロフロキサシン (CPFX) 及びレボフロキサシン (LVFX) を用いた。

比較化合物1：1－(6－アミノ－3，5－ジフルオロピリジン－2－イル)－8－ブromo－7－(3－メチルアミノアゼチジン－1－イル)－6－フルオロ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸

比較化合物2：1－(6－アミノ－3，5－ジフルオロピリジン－2－イル)－8－クロロ－7－(3－エチルアミノアゼチジン－1－イル)－6－フルオロ－4－オキソ－1，4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸

CPFX：1－シクロプロピル－6－フルオロ－7－(1－ピペラジニル)－1，4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸

LVFX：S (－)－9－フルオロ－2，3－ジヒドロ－3－メチル－10－(4－メチル－1－ピペラジニル)－7－オキソ－7H－ピリド [1，2，3－de] [1，4] ベンゾオキサジン－6－カルボン酸

(1) 抗菌作用

日本化学療法学会標準法 (CHEMOTHERAPY, 29 (1), 76, 1981) に準じ、最小発育阻止濃度 (MIC: $\mu\text{g/mL}$) を測定した。結果を表1に示す。

表 1

	化合物 1	比較化合物 1	比較化合物 2	C P F X	L V F X
<i>S. aureus</i> 209P	0.013	0.013	0.013	0.2	0.2
MRSA W200	0.013	0.025	0.025	0.78	0.39
<i>S. epidermidis</i> IF012293	0.025	0.05	0.05	1.56	0.78
<i>E. faecalis</i> IF012580	0.39	0.39	0.78	1.56	1.56
<i>M. luteus</i> IF012708	0.39	0.39	0.78	3.13	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.025	0.05	0.025	0.05	0.1
<i>E. coli</i> NIHJ-JC2	0.025	0.013	0.025	0.025	0.05
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.05	0.025	0.05	0.05	0.1
<i>P. vulgaris</i> IF03167	0.1	0.1	0.2	0.05	0.05
<i>S. marcescens</i> IF03736	1.56	1.56	1.56	0.2	0.78
<i>P. aeruginosa</i> IF03445	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78
<i>P. aeruginosa</i> E-2	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56

(2) 光毒性試験

次の方法により光毒性試験を行なった。

雌 I C R マウス（5～6 週齢）に被験化合物を静脈内投与（40 mg / k g / 10 mL）した後、紫外線（320～400 nm, 1.8 mW / cm² / s e c）を4時間照射した。照射直後を0時間とし、24、48時間後の耳の異常を観察した。

耳の異常については、異常無し（0点）、軽度の紅斑（1点）、中等度紅斑（2点）、重度の紅斑又は浮腫（3点）として評価した。結果を表2に示す。

表 2

	0 時間 (評点、頻度)	2 4 時間	4 8 時間
化合物 1	0、0 / 3	0、0 / 3	0、0 / 3
比較化合物 1	0、0 / 3	0、0 / 3	0、0 / 3
比較化合物 2	0、7、2 / 3	0、0 / 3	0、0 / 3

(3) 臨床分離キノロン耐性肺炎球菌に対する抗菌作用

日本化学療法学会標準法 (CHEMOTHERAPY, 29 (1), 76, 1981) に準じ、5% 羊脱纖血加寒天平板を用いて、肺炎球菌の最小発育阻止濃度 (MIC: $\mu\text{g/mL}$) を測定した。結果を表 3 に示す。

表 3

	化合物 1	比較化合物 1	C P F X	L V F X
分離菌 1	0.03	0.06	8	2
分離菌 5	0.12	0.5	64	32

表 1 ~ 表 3 の結果から、本発明の化合物は、比較化合物と同等若しくはそれ以上の優れた抗菌活性を示し、光毒性についても陰性であった。

(4) 体内動態

本発明化合物のイヌにおける吸収性と排泄性を検討した。

16 ~ 17 時間絶食させた 2 ~ 4 年齢の雄性ビーグル犬に被験化合物の 0.5% メチルセルロース懸濁液 (10mg/mL/kg) を強制経口投与した。投与後、0.25、0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間に採血を行ない血清を得た。また、尿中排泄率を測定するために投与 24 時間後までの尿を採取した。血清中及び尿中の被験化合物濃度を *Bacillus subtilis* ATCC6633 を検定菌とするペーパーディスク法により測定し、吸収性と排泄性を評価した。得られた結果を表

4に示す。

表 4

	n	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC 0~8h ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	尿中排泄率(%)
化合物 1	3	4.82	1	3.8	22.8	19.8
化合物 2	3	3.73	1	4.8	17.6	17.4
比較化合物 1	2	2.35	0.5	2.0	8.54	14.8
比較化合物 1 の マレイン酸塩	3	1.49	1	3.8	7.66	16.7

表 4 より本発明化合物の体内動態は、比較化合物と比較して著しく改善されていた。

産業上の利用可能性

本発明の化合物 1 及びその塩は、極めて抗菌効果が高く低毒性であるという性質を保持しつつ、経口投与での血中半減期が長く、バイオアベイラビリティが極めて高いという特徴を有する。更に化合物 1 及びその塩は、構造類似の公知化合物に比べて、血圧降下作用及び発疹等の皮膚に対する副作用が軽減されているという優れた性質を有している。従って、人体及び動物に対する各種感染症の予防及び治療薬として、また、魚病変、農薬、食品保存剤等として広く使用することができる。更に、本発明の化合物 1 は抗ウイルス作用、特に HIV（人免疫不全ウイルス）作用を有することが期待でき、エイズの予防又は治療に効果を有すると考えられる。

請求の範囲

1. 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸又はその塩。

2. 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸又はその塩を有効成分とする医薬。

3. 抗菌薬である請求項2記載の医薬。

4. 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸又はその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

5. 抗菌薬組成物である請求項4記載の医薬組成物。

6. 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸又はその塩の医薬としての使用。

7. 1-(6-アミノ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-8-ブロモ-7-(3-エチルアミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸又はその塩を投与することを特徴とする感染症の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04096

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/11068, A1 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO.LTD.), 27 March, 1997 (27.03.97), & CA, 2232728, A & AU, 9670016, A & CN, 1201459, A & EP, 911327, A1 & BR, 9610485, A & EP, 952151, A2 & JP, 11-322715, A & EP, 992501, A2 & JP, 2000-136191, A & US, 5998436, A & AU, 9931227, A	1-5
PA	JP, 11-292873, A (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 October, 1999 (26.10.99) (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 August, 2000 (08.08.00)

Date of mailing of the international search report
22 August, 2000 (22.08.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04096

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6,7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Inventions as set forth in claims 6 and 7 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D401/14, A61K31/4709, A61P31/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/11068, A1 (WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO. LTD.), 27. 3月. 1997 (27. 03. 97) & CA, 2232728, A&AU, 9670016, A&CN, 1201459, A&EP, 911327, A1&BR, 9610485, A&EP, 952151, A2&JP, 11-322715, A&EP, 992501, A2&JP, 2000-136191, A&US, 5998436, A&AU, 9931227, A	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 08. 00

国際調査報告の発送日

22.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	J P, 11-292873, A (湧永製薬株式会社), 26. 10 月. 1999 (26. 10. 99) (ファミリーなし)	1-5

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6, 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 6, 7 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

